

532,205

(12) NACH DEM VERFAHREN ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
10. Juni 2004 (10.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/048362 A1(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 339/04,  
A61K 31/385, A61P 5/50

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012819

(22) Internationales Anmeldedatum:  
17. November 2003 (17.11.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 55 242.8 26. November 2002 (26.11.2002) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];  
67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAIER, Ulrike  
[DE/DE]; M5, 1, 68161 Mannheim (DE). KLATT, Mar-  
tin Jochen [DE/DE]; Sonnenwendstr. 64, 67098 Bad  
Dürkheim (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; 67056 LUDWIGSHAFEN (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,  
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,  
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).

## Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE PURIFICATION OF LIPONIC ACID

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR REINIGUNG VON LIPONSÄURE

(57) Abstract: The invention relates to a method for the purification of liponic acid wherein at least 0.1 times the amount of an  
adsorption agent is added to a solution of liponic acid in relation to the mass of liponic acid to be purified and the adsorption agent  
is then separated. As a result, it is possible to produce racemic or non-racemic liponic acid with less than 1 wt. % oligomers, e.g.  
0.11 wt. %.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Reinigung von Liponsäure, indem man eine Lösung von Lipon-  
säure mit der bezogen auf die Masse an zu reinigender Liponsäure mindestens 0,1-fachen Menge eines Adsorptionsmittels versetzt  
und anschliessend das Adsorptionsmittel abtrennt. Auf diese Weise kann racemische oder nicht-racemische Liponsäure mit einem  
Oligomerenanteil unter 1Gew.%, beispielsweise 0,1 bis 1 Gew. % zur Verfügung gestellt werden.

WO 2004/048362 A1

## Verfahren zur Reinigung von Liponsäure

### Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Reinigung von racemischer oder nicht-racemischer Liponsäure. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Reinigung von R- oder S-Liponsäure, die einen Oligomerenanteil im Bereich von etwa 0,1 bis etwa 1,0 Gew.% aufweist.

Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung der in der erfindungsgemäßen Weise gereinigten Liponsäure in Arzneimitteln, Kosmetika und Lebensmitteln.

Dihydroliponsäure und Liponsäure sind natürlich vorkommende Substanzen, denen eine besondere Bedeutung im Zellstoffwechsel zukommt. R-Liponsäure spielt als Coenzym, z. B. der Pyruvatdehydrogenase, eine zentrale Rolle bei der Energiegewinnung. R-Liponsäure wird zur vollen Entfaltung ihrer sehr guten antioxidativen Eigenschaften im Stoffwechsel zu Dihydroliponsäure aktiviert. Dihydroliponsäure und Liponsäure können, da sie in-vivo ineinander überführt werden, für die gleichen Einsatzgebiete verwendet werden. R-Liponsäure beeinflusst altersbedingte Veränderungen im Stoffwechsel vorteilhaft und ist daher auch im kosmetischen Bereich von Interesse.

Liponsäure und Dihydroliponsäure können als Nutraceutical im Lebensmittelbereich eingesetzt werden. Auch der Einsatz von Dihydroliponsäure und/oder Liponsäure als Pharmakon ist möglich. Beispielsweise ist bekannt, dass R-Liponsäure die Insulinsensitivität erhöht und damit als Antidiabetikum, auch für die Verhinderung und Linderung von diabetischen Spätschäden, verwendet werden kann. Weiterhin können Liponsäure oder Dihydroliponsäure oder deren Derivate zur Behandlung von Glukosestoffwechselstörungen (z.B. im ZNS), bei Insulinresistenz, Krebs und bei Hörstörungen eingesetzt werden.

Aus der Literatur (G. Bringmann, D. Herzberg, G. Adam, F. Balkenhohl, J. Paust, Z. Naturforschung 1999, 54b, 665-661; B. Adger et al., Bioorg. Med. Chem. 1997, 5, 253-61; J.S. Yadav, S. Mysorekar, K. Garyali, J. Scientific & Industrial Res. 1990, 49, 400-409; A.S. Gopalan, H.K. Jacobs, Tetrahedron Lett 1989, 42, 5705; M.H. Brookes, B.T. Golding, A.T. Hudson, Perkin Transaction I, 1988, 9-12; M.H. Brookes, B.T. Golding, D.A. Howes, A.T. Hudson, Chemical Communication 1983, 1051-53; JP 1960-35704; EP-A-543088; EP-A-487 986; DE-A-100 44 000 und DE-A-100 59 718) sind zahlreiche Methoden der Herstellung von optisch reiner R- und S-Liponsäure bzw. Dihydroliponsäure bekannt.

Da Liponsäure und Dihydroliponsäure auch am Menschen eingesetzt werden sollen, sind möglichst reine Produkte erwünscht, deren einfache und ökonomische Herstellung in großen Mengen sicherzustellen ist.

- 5 Als besonders problematisch ist in diesem Zusammenhang die Verunreinigung der gewonnenen Liponsäure durch charakteristische Verunreinigungen zu betrachten, die durch Oligomerisierung bzw. Polymerisierung der Liponsäure selbst entstehen. Bereits geringe Mengen dieser Oligomeren im Produkt führen zu schwerwiegenden Komplikationen bei der Weiterverarbeitung und können im Hinblick auf eine pharmazeutische Nutzung der so hergestellten Liponsäure nicht  
10 toleriert werden.

Die DE-A-100 44 000 und DE-A-100 59 718 beschreiben ein Verfahren zur Reinigung von durch Oxidation von Dihydroliponsäure gewonnener Liponsäure durch Klärfiltration, welches für Versuche im Labormaßstab geeignet ist.

15

Die großtechnische Herstellung von Liponsäure mit Oligomerenanteilen von weniger als 1,0 Gew.% hingegen stellt ein bislang nicht zufriedenstellend gelöstes Problem dar.

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Entwicklung eines Verfahrens zur Reinigung von  
20 Liponsäure, welches auch in großtechnischem Maßstab ökonomisch anwendbar ist.

- Es wurde nun ein Verfahren zur Reinigung von Liponsäure gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Lösung von Liponsäure mit der bezogen auf die Masse an zu reinigender Liponsäure mindestens 0,1-fachen Menge eines Adsorptionsmittels versetzt und anschließend das Adsorptionsmittel abtrennt. Auf diese Weise kann racemische oder nicht-  
25 racemische Liponsäure mit einem Oligomerenanteil unter 1 Gew.%, beispielsweise 0,1 bis 1 Gew.% zur Verfügung gestellt werden.

- Zur Herstellung von Lösungen für den erfindungsgemäßen Reinigungsprozess von Liponsäure eignen sich wenig polare organische Lösungsmittel, insbesondere aliphatische, gegebenenfalls  
30 heteroatomsubstituierte Kohlenwasserstoffe mit einem bis zwölf Kohlenstoffatomen wie z.B. Pentan, Hexan, Cyclohexan, Heptan oder Dichlorethan oder aromatische, gegebenenfalls alkyl- bzw. heteroatomsubstituierte Kohlenwasserstoffe wie Toluol, Ethylbenzol oder Chlorbenzol oder Gemische aus den genannten Lösemittelklassen.

35

Bevorzugte Lösungsmittel für den erfindungsgemäßen Reinigungsprozess sind aliphatische Kohlenwasserstoffe mit einem bis zwölf Kohlenstoffatomen und alkylsubstituierte aromatische Kohlenwasserstoffe mit bis zu zwölf Kohlenstoffatomen.

Besonders bevorzugte Lösungsmittel sind Pentan, Hexan, Cyclohexan, Heptan, Oktan, Toluol und Ethylbenzol, ganz besonders bevorzugt Heptan und Toluol oder Gemische von mindestens zwei der genannten Lösungsmittel.

5

Als Adsorptionsmittel eignen sich handelsübliche Adsorptionsmittel wie Kieselgele, neutrale Aluminiumoxide, basische Aluminiumoxide sowie Gemische der genannten Adsorptionsmittel, bevorzugt Kieselgele.

- 10 Besonders bevorzugte Adsorptionsmittel sind Kieselgel 60 mit einer Korngröße von 0,04 – 0,063 mm, Kieselgel 40 (Korngröße 0,015 – 0,035 mm) und Kieselgel 100 (Korngröße 0,063 – 0,2 mm).

- 15 Die Menge des im erfindungsgemäßen Reinigungsverfahren einzusetzenden Adsorptionsmittels richtet sich nach der Menge der zu reinigenden Liponsäure und beträgt im allgemeinen mindestens 10 Gew.% der Menge an zu reinigender Liponsäure. Dies gilt insbesondere bei Verwendung des besonders bevorzugten Adsorptionsmittels Kieselgel. Besonders bevorzugt ist dabei die Verwendung von mindestens 15 Gew.% Kieselgel bezogen auf die Menge an zu reinigender Liponsäure. Ganz besonders bevorzugt verwendet man 20 bis 50 Gew.% Kieselgel bezogen auf
- 20 die Menge an zu reinigender Liponsäure.

Zur Abtrennung des Adsorptionsmittels eignen sich alle dem Fachmann geeignet erscheinende Trennverfahren. Zur Abtrennung des als Adsorptionsmittel besonders bevorzugt eingesetzten Kieselgels eignet sich insbesondere die Durchführung einer Filtration.

25

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich zur Reinigung von racemischer wie nicht-racemischer Liponsäure. Unter nicht-racemischer Liponsäure sind in diesem Zusammenhang alle Gemische von R- und S-Liponsäure zu verstehen, in denen die beiden Enantiomere nicht zu gleichen Teilen vorliegen.

30

Bevorzugt werden durch das erfindungsgemäße Verfahren jedoch R- bzw. S-Liponsäure mit einem Enantiomerenüberschuss (ee) von jeweils größer 80% ee, besonders bevorzugt größer 90% ee, ganz besonders bevorzugt größer 95% ee gereinigt. Am meisten bevorzugt werden R- bzw. S-Liponsäure mit einem Enantiomerenüberschuss von jeweils größer 99% ee gereinigt.

- 35 Das erfindungsgemäße Reinigungsverfahren eignet sich zur Herstellung von chemisch reiner R- bzw. S-Liponsäure. Besonders eignet es sich zur Herstellung von R- bzw. S-Liponsäure mit einer chemischen Reinheit von mindestens 99%, ganz besonders mindestens 99,5%. Es eignet sich insbesondere zur Herstellung von R- bzw. S-Liponsäure mit einem Gehalt der als Verunrei-

nigung problematischen Oligomeren der Liponsäure von maximal 0,5 Gew.%. Ganz besonders eignet sich das erfindungsgemäße Reinigungsverfahren zur Herstellung von R- bzw. S-Liponsäure mit einem Oligomerenanteil von maximal 0,2 Gew.%.

- 5 Die zu reinigende Liponsäure kann vorgereinigt oder als festes oder teilweise gelöstes Rohprodukt eines vorangegangenen Verfahrensschrittes im erfindungsgemäßen Reinigungsverfahren eingesetzt werden. Das Reinigungsverfahren kann in jedem Maßstab durchgeführt werden. Insbesondere eignet es sich jedoch für die Reinigung von Liponsäure in großtechnischem Maßstab.

10

Über das Verfahren zur Reinigung von Liponsäure hinaus betrifft die Erfindung auch die Weiterverarbeitung der erfindungsgemäß gereinigten R- oder S-Liponsäure, z. B. in pharmakologisch verträgliche Salze, wie Alkali- und Erdalkalisalze oder z. B. das Trometamol-Salz (Internat. Freiname für Tris(hydroxymethyl)-aminomethan) der R-Liponsäure.

15

Darüber hinaus betrifft die Erfindung auch die Verwendung von durch das erfindungsgemäße Verfahren gereinigter, racemischer wie nicht-racemischer bzw. enantiomerenreiner Liponsäure in Arzneimitteln, in Kosmetika oder in Lebensmitteln, etwa als Nutraceutical. Dies umfasst die Formulierung von in erfindungsgemäßer Weise gereinigter racemischer oder nicht-racemischer

20 Liponsäure, insbesondere von erfindungsgemäß gereinigter R- oder S-Liponsäure in einer pharmakologisch oder dermatologisch verträglichen Form.

25

Im Hinblick auf die vielfältigen Formulierungs- und Verwendungsmöglichkeiten der Liponsäure sei exemplarisch auf den Inhalt der DE-A-100 22 856 und der DE-A-100 27 875 (PCT/EP/01/06385) verwiesen.

Die folgenden Beispiele dienen der Veranschaulichung der Erfindung, ohne sie jedoch einzuschränken:

30

Ausführungsbeispiel:

35

25,3 kg (250 mol) Triethylamin und 20 kg (100 mol) (6S)-6,8-Dihydroxyoctansäuremethylester wurden in 300 Liter Toluol vorgelegt und unter Kühlung 28,6 kg (250 mol) Methansulfonylchlorid zudosiert. Nach Abtrennung des Triethylammoniumhydrochlorids wurde die Hauptmenge des

Lösemittels abdestilliert.

Anschließend wurde eine methanolische Lösung von 50,7 kg Natriumsulfid und 14,4 kg Schwefel zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wurde mit Wasser verdünnt und 40 kg einer 12%-

igen Lösung von  $\text{NaBH}_4$  in 14 M NaOH (Borol-Lösung) zugegeben. Ein Teil des Lösemittelgemisches wurde abdestilliert und das verbliebene Reaktionsgemisch mit Schwefelsäure auf pH 4 gebracht und anschließend mit Toluol extrahiert. Die organische Phase wurde auf pH 9 gebracht und mit Toluol extrahiert.

5

Die so isolierte R-Dihydroliponsäure wurde mit Wasser aufgenommen, mit einer katalytischen Menge Eisen(II)-sulfat versetzt und bis zum vollständigen Umsatz mit Luft begast. Anschließend wurde mit Schwefelsäure angesäuert (pH 2) und mit Toluol extrahiert. Die toluolische Lösung wurde mit Heptan versetzt und mit leichtem Überdruck über einen mit 5 kg Kieselgel 60 gefüllten

10

Druckfilter gedrückt.

Die filtrierte Lösung wurde abgekühlt und die dabei auskristallisierte R-Liponsäure durch Druckfiltration isoliert und im Stickstoffstrom getrocknet.

- 15 Man erhielt R-Liponsäure (ee > 99,9%) in einer Ausbeute von 73% d.Th. bzgl. (6S)-6,8-Dihydroxyoctansäuremethylester. Der Gehalt an Oligomeren der Liponsäure wurde durch Gel-Permeations-Chromatographie (Säule: PL-Gel, Eluent THF) zu 0,3% bestimmt.

Vergleichsbeispiel:

20

Das oben genannte Beispiel wurde bis zum Reinigungsschritt unter gleichen Bedingungen wiederholt. Die nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure erhaltene toluolische Lösung wurde mit Heptan versetzt und mit leichtem Überdruck über einen mit 1 kg Kieselgel 60 gefüllten Druckfilter gedrückt.

25

Die filtrierte Lösung wurde abgekühlt und die dabei auskristallisierte R-Liponsäure durch Druckfiltration isoliert und im Stickstoffstrom getrocknet.

30

Man erhielt R-Liponsäure (ee > 99,9%) in einer Ausbeute von 73% d.Th. bzgl. (6S)-6,8-Dihydroxyoctansäuremethylester. Der Gehalt an Oligomeren der Liponsäure wurde durch Gel-Permeations-Chromatographie (Säule: PL-Gel, Eluent THF) zu 2,5% bestimmt.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Reinigung von Liponsäure, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Lösung von Liponsäure mit der bezogen auf die Masse an zu reinigender Liponsäure mindestens 0,1-fachen Menge eines Adsorptionsmittels versetzt und anschließend das Adsorptionsmittel abtrennt.  
5
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die zu reinigende Liponsäure durch Oxidation von Dihydroliponsäure erhalten wurde.  
10
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die bezogen auf die Masse an zu reinigender Liponsäure mindestens 0,2 bis 0,5-fache Menge eines Adsorptionsmittels verwendet.
- 15 4. Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als Adsorptionsmittel Kieselgel verwendet.
5. Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die zu reinigende Liponsäure in einem organischen Lösungsmittel oder in einem Gemisch mindestens zweier organischer Lösungsmittel löst.  
20
6. Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Liponsäure in Heptan oder Toluol oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel löst.
- 25 7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass als Liponsäure racemische oder nicht-racemische Liponsäure eingesetzt wird.
8. Verwendung von gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 gereinigter Liponsäure in Arzneimitteln, Kosmetika und Lebensmitteln.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12819

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D339/04 A61K31/385 A61P5/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 100 44 000 A (BASF) 21 March 2002 (2002-03-21) cited in the application examples 1-4	1-8
A	----- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 71, no. 25, 1969 Columbus, Ohio, US; abstract no. 119752c, NAKATA, TARO: "BIOLOGICALLY ACTIVE LIPOIC ACID-LIKE SUBSTANCES IN URINE. II. PURIFICATION" page 24; column 2; XPU02268589 abstract & BITAMIN, vol. 40, no. 3, 1969, pages 185-192, ENG -----	1,4

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 January 2004

Date of mailing of the international search report

16/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/12819

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
DE 10044000	A	21-03-2002	DE	10044000 A1		21-03-2002
			AU	9167701 A		13-02-2002
			BR	0112848 A		24-06-2003
			CA	2417842 A1		30-01-2003
			CN	1444580 T		24-09-2003
			WO	0210151 A2		07-02-2002
			EP	1307442 A2		07-05-2003
<hr/>						

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12819

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D339/04 A61K31/385 A61P5/50

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 100 44 000 A (BASF) 21. März 2002 (2002-03-21) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 1-4	1-8
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 71, no. 25, 1969 Columbus, Ohio, US; abstract no. 119752c, NAKATA, TARO: "BIOLOGICALLY ACTIVE LIPOIC ACID-LIKE SUBSTANCES IN URINE. II. PURIFICATION" Seite 24; Spalte 2; XP002268589 Zusammenfassung & BITAMIN, Bd. 40, Nr. 3, 1969, Seiten 185-192, ENG -----	1, 4

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Januar 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/02/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/12819

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10044000 A	21-03-2002	DE 10044000 A1	21-03-2002
		AU 9167701 A	13-02-2002
		BR 0112848 A	24-06-2003
		CA 2417842 A1	30-01-2003
		CN 1444580 T	24-09-2003
		WO 0210151 A2	07-02-2002
		EP 1307442 A2	07-05-2003